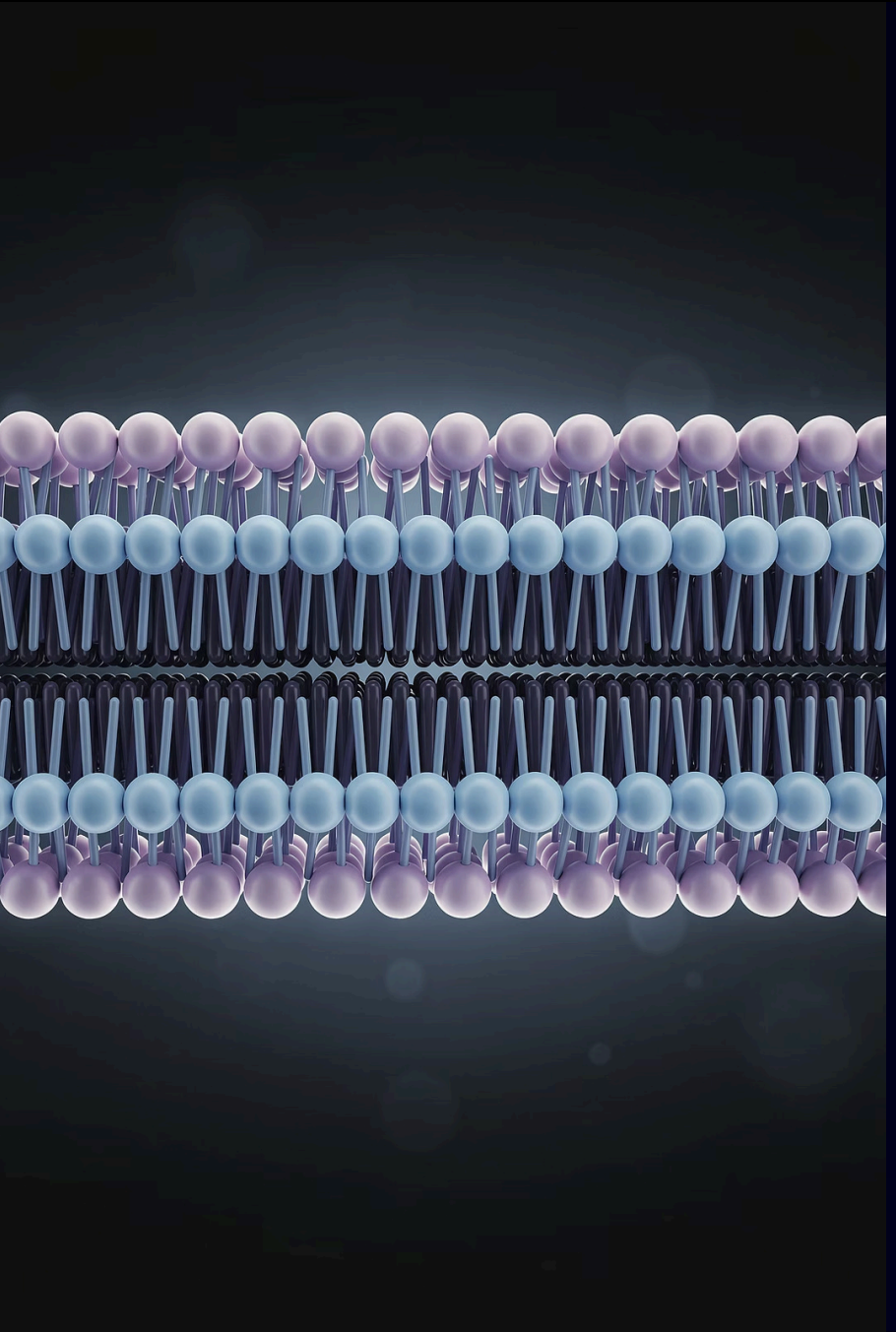


Hücre Zarı ve Madde Taşınması: Endositoz ve Ekzositoz Süreçlerindeki Moleküler Organizasyon

Ders Sunumu

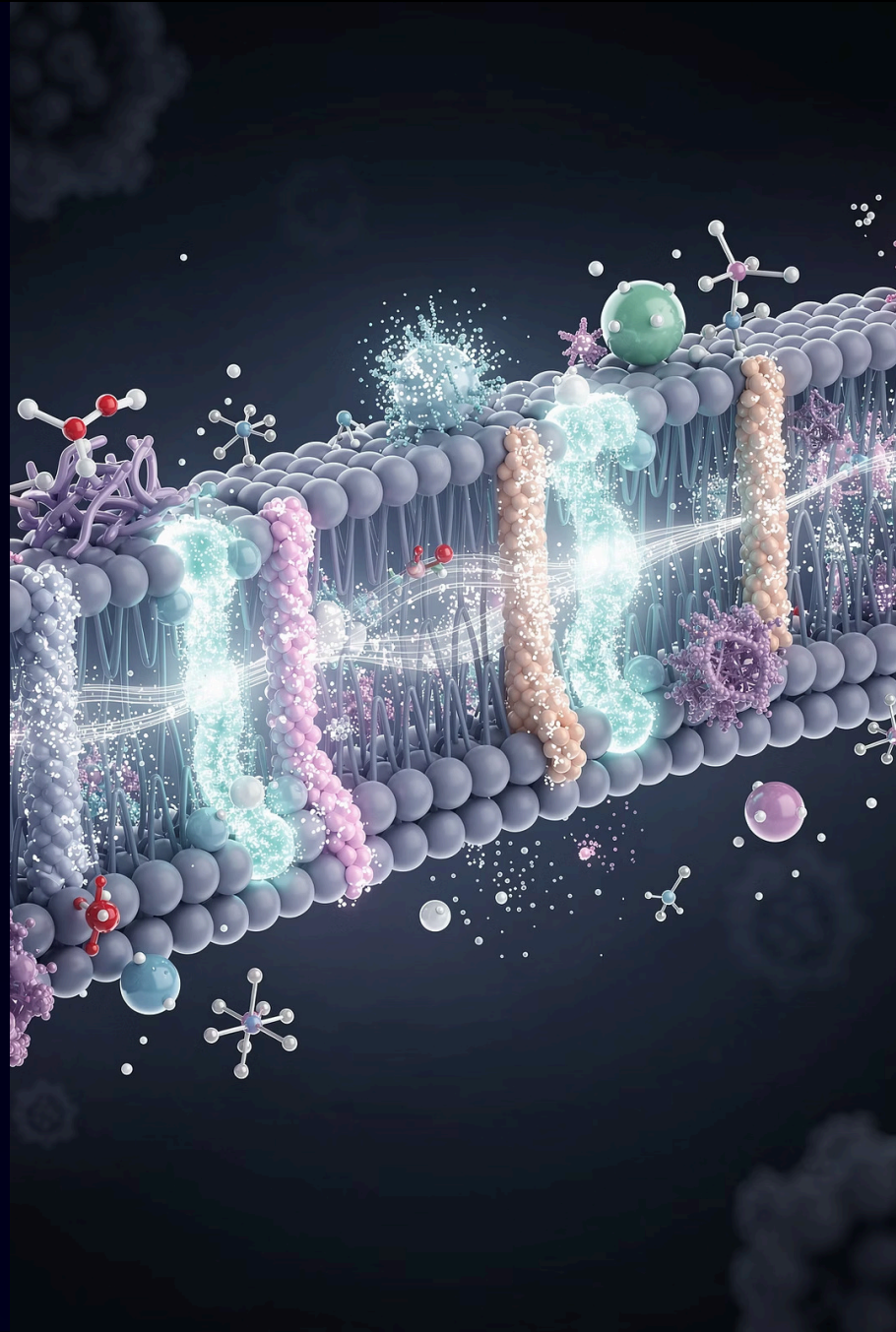
Teradigma

Hücre Zarı: Pasif Bariyer mi, Aktif Arayüz mü?

Hücre zarı, yaklaşık **7.5–10 nanometre** kalınlığında, son derece ince ve dinamik bir yapı olarak tasarlanmıştır.

- Hücrenin iç kimyasal düzenini dış ortamdan ayıran bu yapı, aynı zamanda hücrenin sinyalleri aldığı ve madde alışverişini titizlikle düzenlediği aktif bir sınır olarak işlev görmektedir.
- Sinyallerin alınması, hormonların tanınması, madde geçişinin denetlenmesi — tüm bu işlevler, tek bir yapıda bir arada tertip edilmiştir.

> Akılsız atomların, bu denli çok işlevi eş zamanlı yerine getirecek bir yapıyı tesadüfen oluşturması mümkün müdür?



Akışkan Mozaik Model

Model Tanımı

1972'de Singer ve Nicolson tarafından ortaya konulan **Akışkan Mozaik Model**, hücre zarını durağan bir kılıf olarak değil, bileşenlerinin sürekli hareket halinde olduğu iki boyutlu bir sıvı olarak tanımlar.

Akışkanlık

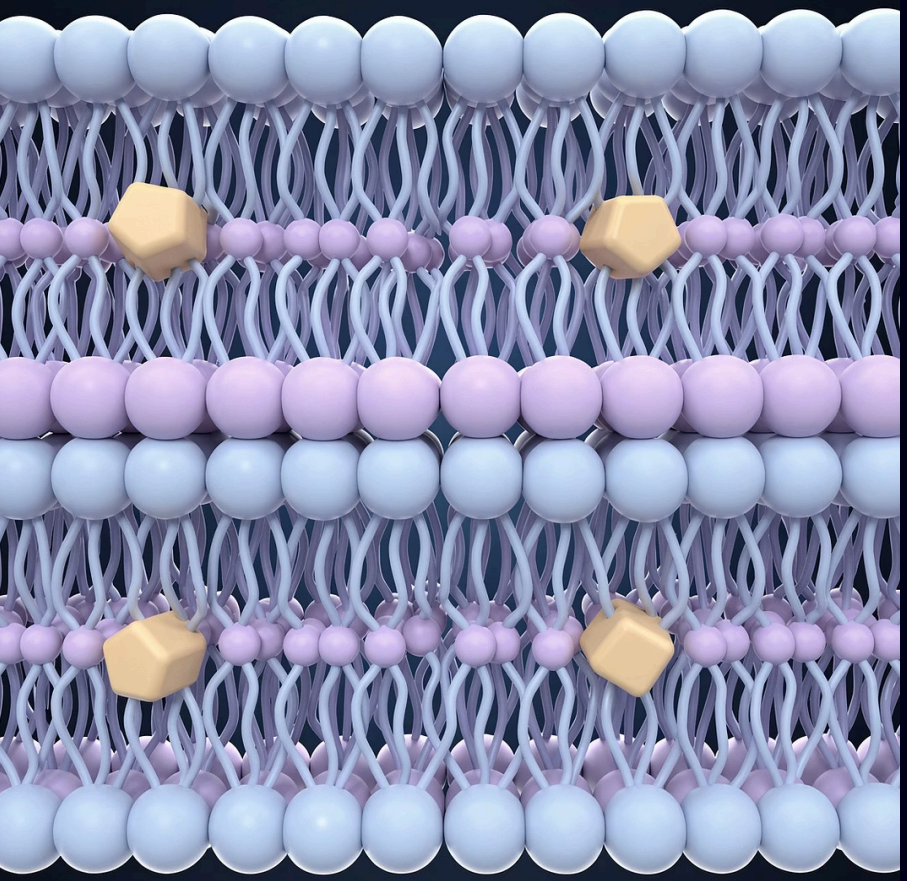
Lipit molekülleri ve zara gömülü proteinler yanal olarak yer değiştirebilecek biçimde konumlandırılmıştır.

Mozaik

Fosfolipitler, proteinler, kolesterol ve karbonhidratlar bir arada bulunacak şekilde düzenlenmiştir.

Esnek Yapı

Alyuvarlar gibi hücreler, dar kılcal damarlardan şekil değiştirerek geçebilmektedir.



Fosfolipitler ve Kolesterol: Zarın İskeleti

Zarın temel iskeleti, çift katlı bir **fosfolipit** tabakasından meydana gelir.

Amfipatik Yapı

Hidrofilik başlar sulu ortama dönük, hidrofobik kuyruklar ise zarın merkezinde birbirine bakacak biçimde yerleştirilmiştir.

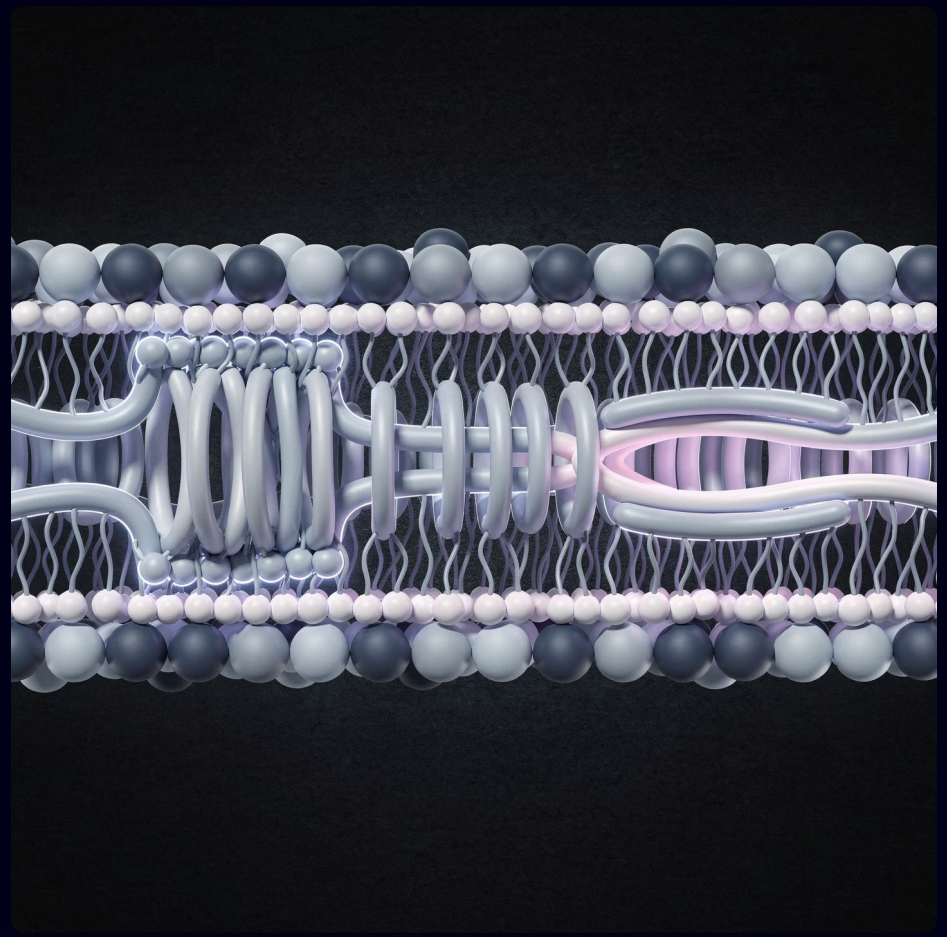
Doğal Bariyer

Bu düzenlenme, zarın su ve suda çözünen maddelere karşı doğal bir bariyer oluşturmasını sağlar.

Kolesterol Tamponu

Kolesterol molekülleri lipit tabakaları arasına yerleştirilerek bir "akışkanlık tamponu" görevi görecek biçimde konumlandırılmıştır: düşük sıcaklıkta katılaşmayı, yüksek sıcaklıkta aşırı akışkanlığı önler.

Zar Proteinleri: Çok Amaçlı Moleküler Aletler



Zara gömülü **integral proteinler** ve yüzeyine bağlı **periferal proteinler**, zarın işlevselliğinin büyük kısmını üstlenecek biçimde tasarlanmıştır.

Taşıma

İyonlar ve küçük moleküller için kanal veya taşıyıcı olarak işlev görürler.

Sinyal İletimi

Reseptör proteinler, hormon veya nörotransmitter gibi dışsal sinyalleri tanıyarak hücre içine iletilmesine aracılık eder.

Hücre Tanıma

Bağışıklık sisteminin "kendinden olan" ile "yabancı" ayrımını yapması bu proteinler aracılığıyla gerçekleştirilmektedir.

Zar Protein Oranı: İşleve Göre Özel Tertip

Zardaki protein ve lipit oranı, hücrenin işlevine göre hassas bir şekilde ayarlanmıştır.

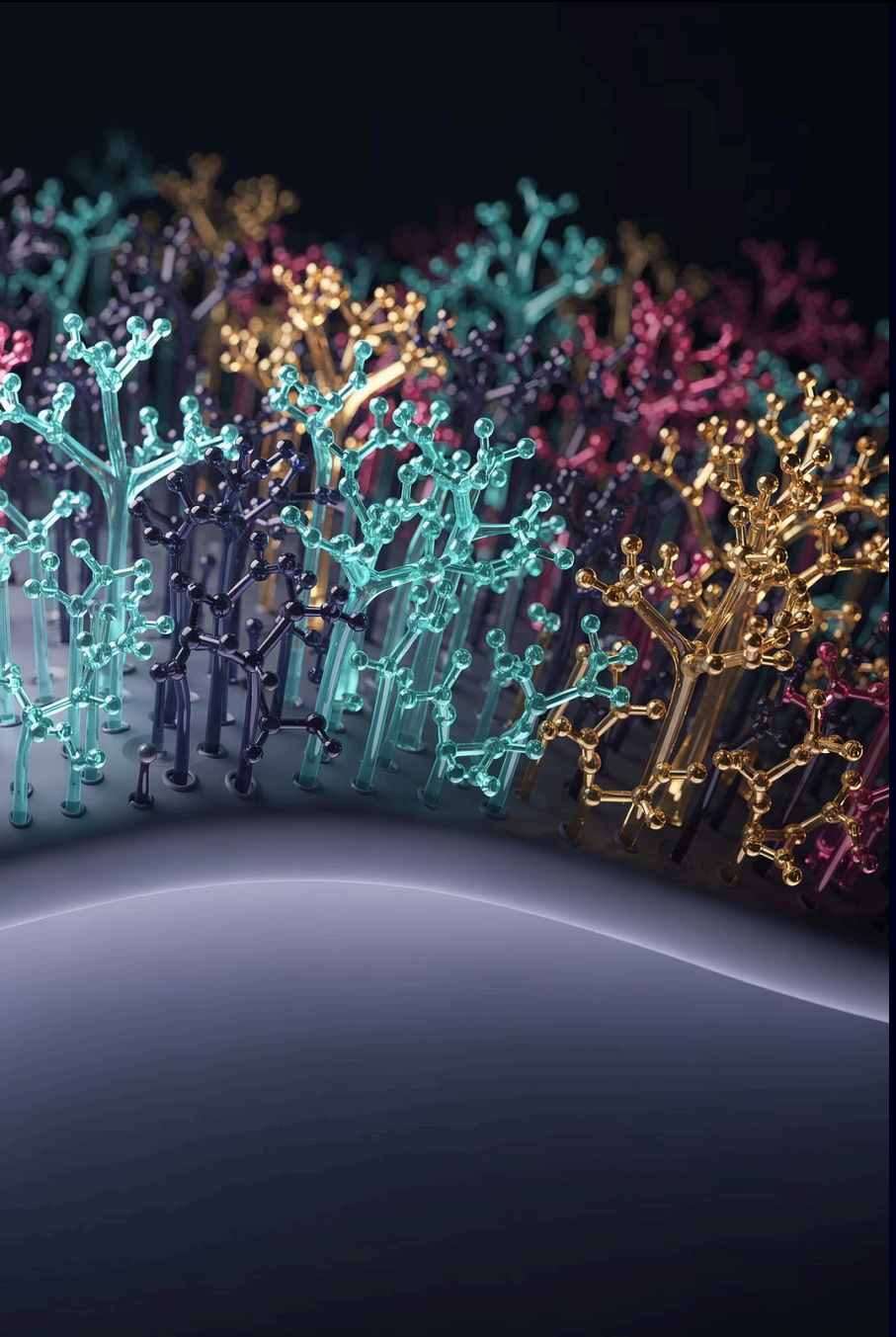
Mitokondri İç Zarı

Enerji üretim merkezi olan **mitokondrinin iç zarında** protein oranı son derece yüksek tutulmuştur.

Miyelin Kılıfı

Sinir hücrelerini yalıtan **miyelin kılıfında** ise lipit oranı baskın kılınmıştır.

> Her hücre tipinin zarı, o hücrenin özel işlevlerine hizmet edecek biçimde ayrı ayrı tertip edilmiş olması, yapının belirli bir amaca yönelik düzenlendiğinin güçlü bir göstergesidir.



Glikokaliks: Hücrenin Moleküler Kimliği

Hücre zarının dış yüzeyinde, proteinlere (**glikoprotein**) veya lipitlere (**glikolipit**) bağlı kısa karbonhidrat zincirleri bulunur.

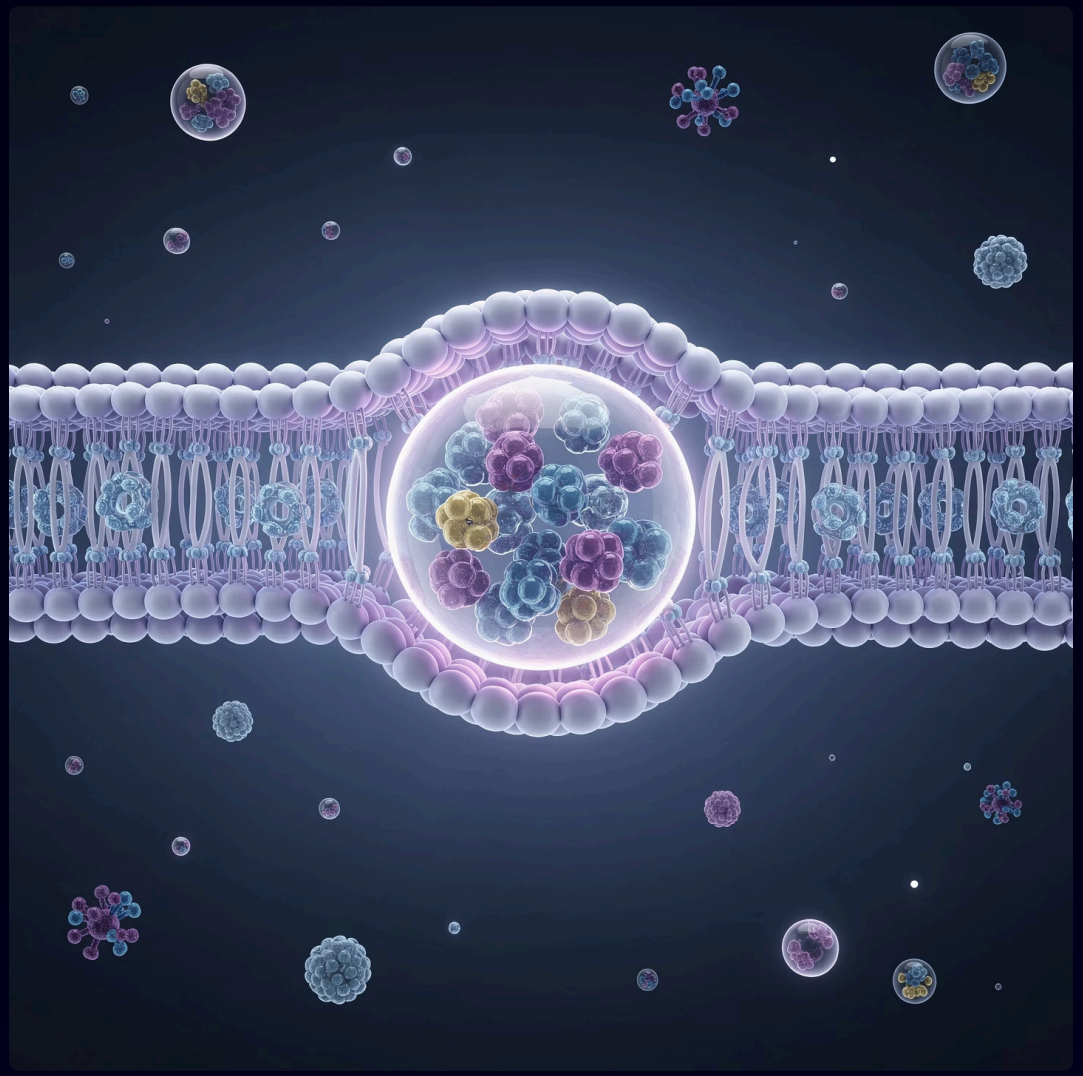
Yapı

Bu zincirlerin tümü bir araya gelerek **glikokaliks** adı verilen jel benzeri bir tabaka oluşturmaktadır.

İşlev

Glikokaliks; hücre adezyon (yapışma), hücre tanıma ve hücre dışı matrikse bağlanma işlevleri için tasarlanmış bir "moleküler parmak izi" niteliğindedir.

Endositoz: Büyük Moleküllerin Hücre İçine Alınması



Kanal ve taşıyıcı proteinlerden geçemeyecek kadar büyük olan moleküller için **endositoz** mekanizması devreye girmektedir.

- Plazma zarının bir bölümü içeriye doğru çökerek kargo etrafında bir cep oluşturur; bu cep boğumlanarak hücre içine bir **vezikül** olarak kopar.
- Süreç, ATP ve GTP hidrolizini gerektirir; dolayısıyla yalnızca canlı hücrelerde gözlemlenir.
- Endositoz sırasında plazma zarının bir kısmı kullanıldığından hücre yüzey alanında geçici bir azalma meydana gelir.

Klatrin Aracılı Endositoz: Çok Aşamalı Bir Montaj Hattı

Klatrin Aracılı Endositoz (KAE), hücre yüzeyindeki reseptör ve kargo moleküllerinin yoğunlaştırılmış biçimde alınmasından sorumlu en yaygın endositoz yoludur.

Süreç, birbiriyle bağlantılı dört ana aşamada gerçekleşmektedir:

1

Başlatma ve Stabilizasyon

2

Olgunlaşma ve Kargo Seçimi

3

Fisyon (Kopma)

4

Kaplamanın Sökülmesi

KAE — 1. Aşama: Başlatma ve Stabilizasyon

Tetikleyici

Süreç, kargo moleküllerinin reseptörlerine bağlanmasıyla tetiklenir.

1 AP2 Kompleksi

Bir yandan zarın fosfoinositid lipitlerine bağlanırken öte yandan kargo reseptörlerinin sitoplazmik kuyruklarındaki tanıma dizilerine bağlanır; bu "çifte doğrulama", endositozun doğru yerde ve doğru kargo varlığında başlamasını güvence altına alır.

2 Klatrin Kafesi

Klatrin triskelionları bölgeye çekilir; beşgen ve altıgenlerden oluşan bir kafes yapısı örülmeye başlanır.

3 Stabilizasyon

Oluşan "klatrin kaplı çukur" (CCP) stabil hale getirilir.

KAE — 2. Aşama: Olgunlaşma ve Kargo Seçimi

Klatrin kafesi büyüdükçe, altındaki zara bir kuvvet uygulanır ve çukur derinleştirilir.

Adaptör Proteinler

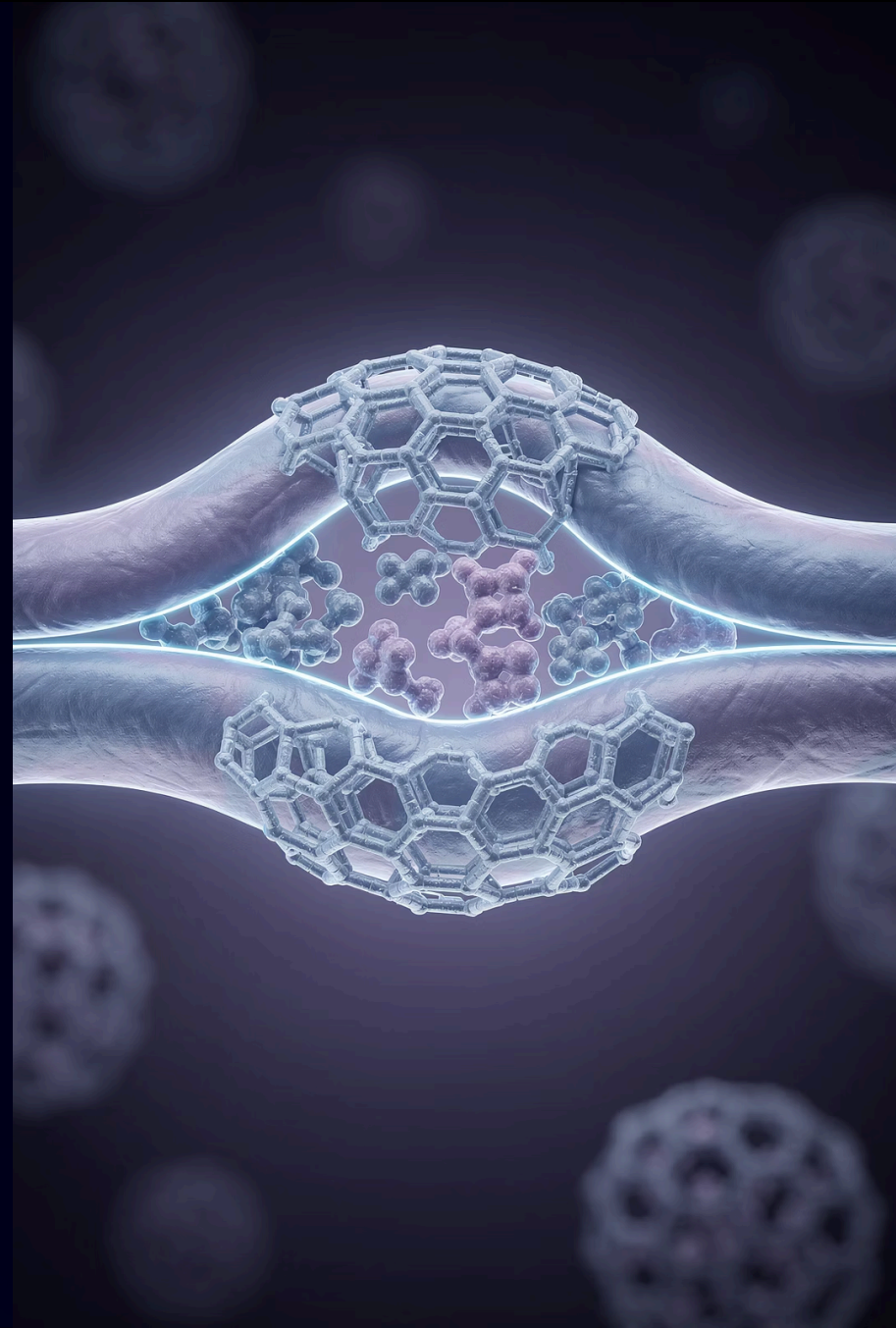
AP2 ve ilişkili adaptör proteinler (CLASPs), belirli amino asit dizileri veya üç boyutlu yapılar taşıyan kargo moleküllerini tanıyarak çukur içinde yoğunlaştırır.

Seçici Mekanizma

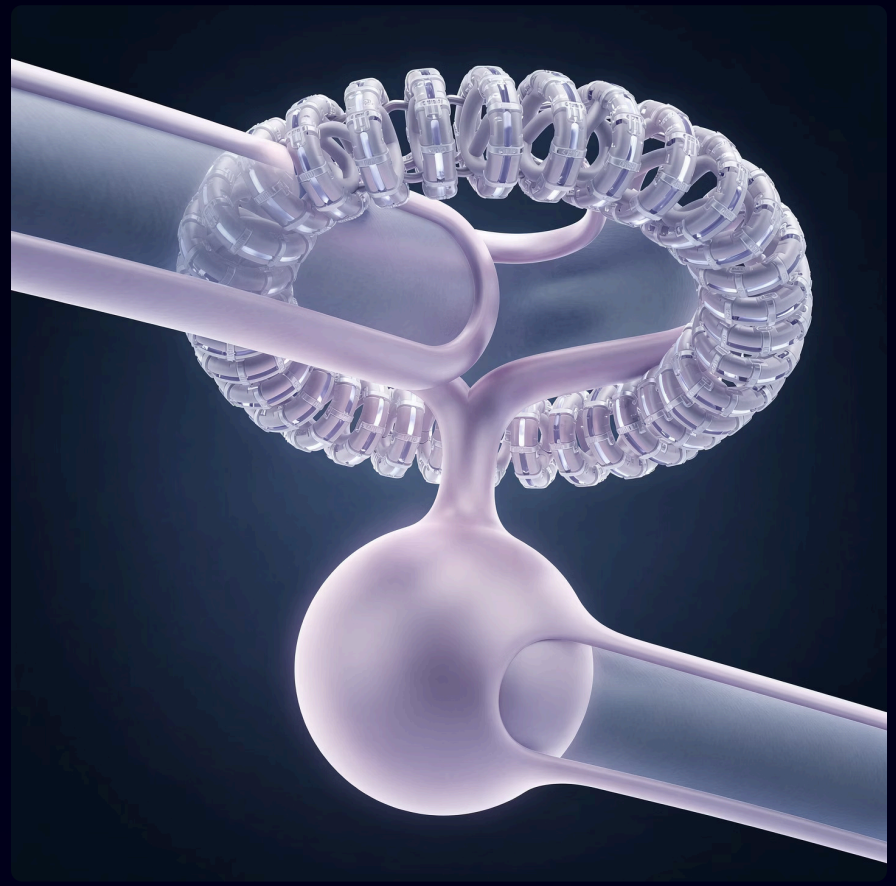
Bu, rastgele bir yutma işlemi değil; hedeflenen moleküllerin aktif olarak ayıklandığı son derece **seçici** bir mekanizmadır.

Sonuç

Yalnızca gerekli moleküllerin alınması, gereksiz maddelerin girişinin engellenmesi bu aşamada sağlanmaktadır.



KAE — 3. Aşama: Fisyon



Klatrin kaplı çukur neredeyse tam bir küre biçimini aldığında, zar ile arasındaki bağlantı ince bir boyun halini alır.

01

Dinamin Halkası

Dinamin molekülleri bu zar boynunun etrafına bir halka ya da spiral şeklinde sarılır.

02

GTP Hidrolizi

GTP hidrolizinden elde edilen enerjiyle dinamin yapısal bir değişiklik geçirir; bu değişiklik boynu sıkarak vezikülün plazma zarından tamamen koparak sitoplazmaya salınmasını sağlar.

> Dinaminin GTP hidrolizi yalnızca bir kopma eylemi değil, sürecin geri döndürülemez biçimde tamamlandığı bir kontrol noktası olarak da işlev görmektedir.

KAE — 4. Aşama: Kaplamanın Sökülmesi

Vezikül sitoplazmaya serbest bırakıldıktan hemen sonra üzerindeki klatrin kafesinin sökülmesi gerekmektedir.

Hsc70 ve Oksilin

Hsc70 ve **oksilin (auxilin)** proteinleri, ATP enerjisi kullanarak klatrin kaplamasını sökmektedir.

Geri Dönüşüm

Klatrin ve adaptör proteinler serbest kalarak yeni bir endositoz döngüsünde kullanılmak üzere **geri dönüştürülür**.

Erken Endozom

Artık çıplak olan vezikül, içeriğini boşaltmak üzere **erken endozoma** doğru yol alır.

Fosfoinositid Sinyalleri: Moleküler Saat

Başlangıç Sinyali

Başlangıçta plazma zarında bolca bulunan **$PI(4,5)P_2$**, AP2 gibi adaptörlerin zara bağlanması için bir demirleme noktası görevi görmektedir.

Kimyasal Kimlik Değişimi

Vezikül koptuktan sonra bu lipit hızla **$PI(3,4)P_2$** veya **$PI(4)P$** formlarına dönüştürülür; bu kimyasal kimlik değişimi, bir sonraki aşamada görev alacak proteinler için sinyal işlevi görmektedir.

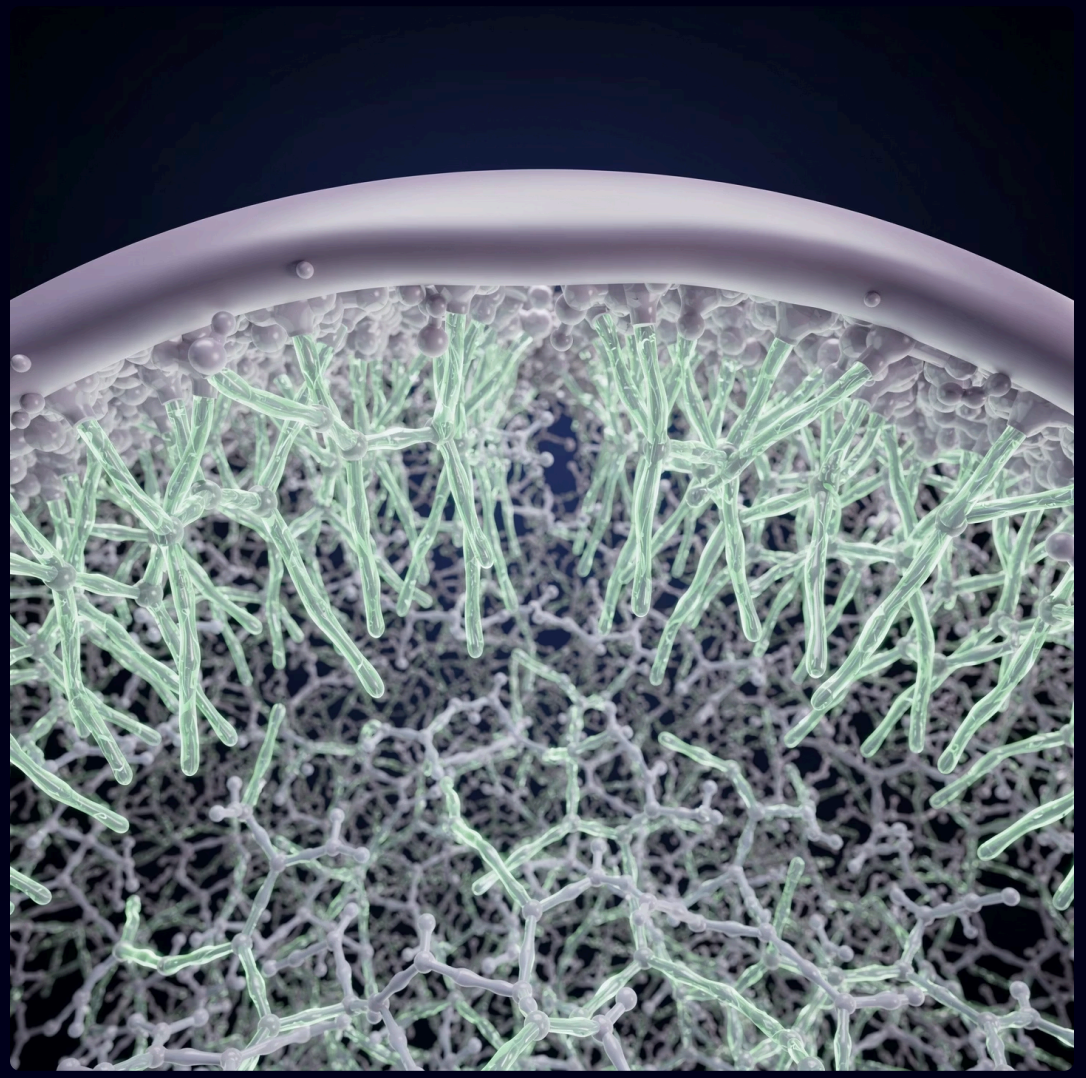
> Olayların doğru zamanda ve doğru sırada gerçekleşmesini sağlayan bu dinamik lipit sinyalizasyonu, tasarlanmış bir kontrol listesi gibi işlemektedir.

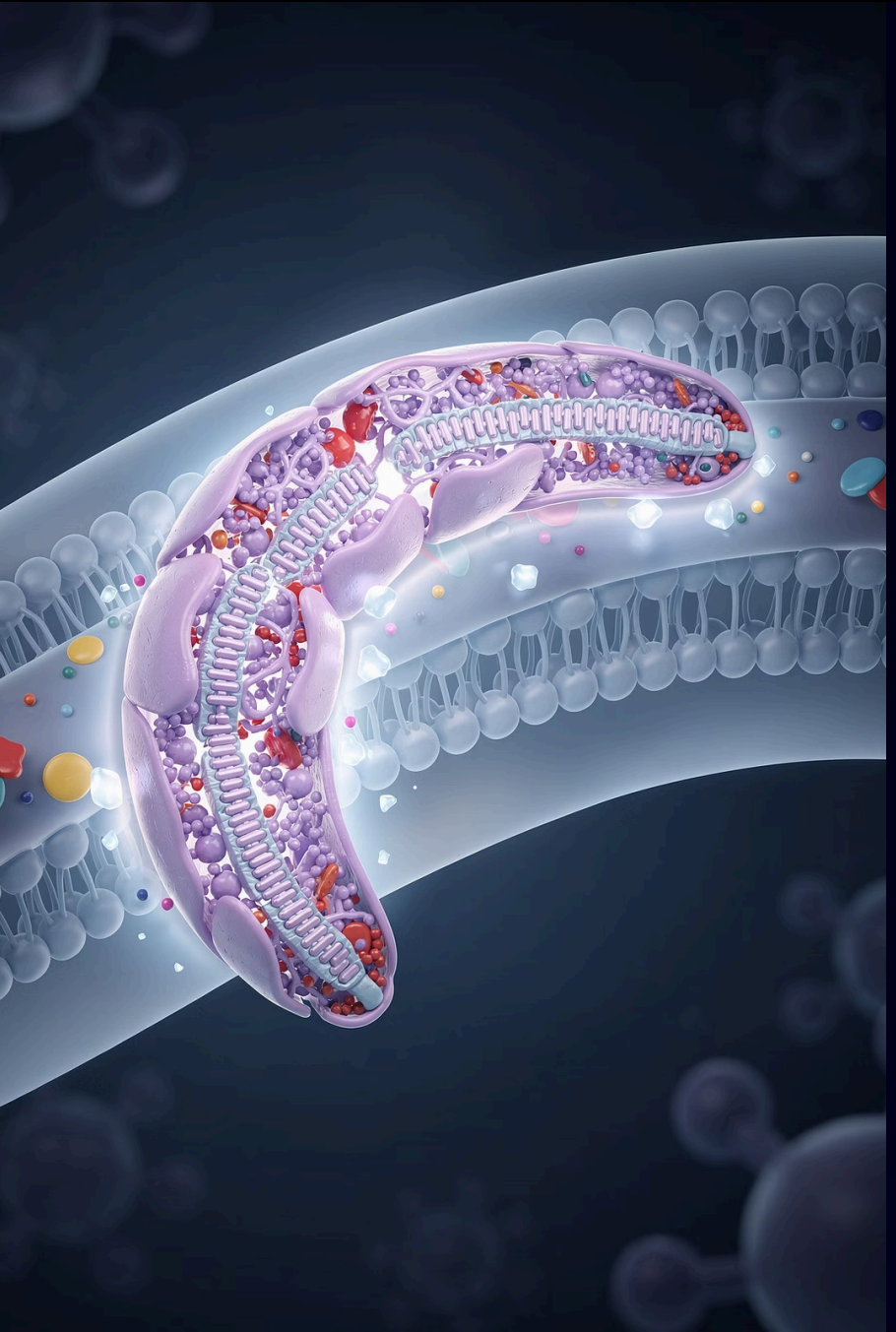
Aktin Sitoskeletonunun Endositozdaki Rolü

Yüksek iç basınca sahip hücrelerde veya büyük kargolar söz konusu olduğunda, klatrin kafesinin oluşturduğu bükme kuvveti tek başına yeterli olmayabilir.

- Bu durumlarda **N-WASP** ve **Arp2/3 kompleksi** denetiminde endositik çukurun tabanında ani bir aktin polimerizasyon patlaması gerçekleşmektedir.
- Hızla büyüyen bu aktin ağı, zara karşı bir itme kuvveti uygulayarak invajinasyonu ve vezikülün hücre derinliklerine hareketini kolaylaştırmaktadır.

Bu durum, endositik makinenin hücrenin genel kuvvet üretme sistemiyle ne denli entegre tasarlandığının çarpıcı bir örneğidir.





BAR Domain Proteinleri: Mekanik Algılama

BAR domain ailesi proteinleri, zar eğriliğini hem algılayabilen hem de oluşturabilen moleküler sensörler olarak konumlandırılmıştır.

Yapısal Özellik

Muz şeklindeki yapıları sayesinde, pozitif veya negatif zar eğriliklerine bağlanacak biçimde tertip edilmişlerdir.

F-BAR Domainleri

Endositozun erken evrelerinde zarın içe doğru bükülmesine yardımcı olurlar.

I-BAR Domainleri

Zıt yöndeki çıkıntıları tanımaktadır. Bu proteinler, zarın fiziksel şekli ile aktin polimerizasyonu gibi kuvvet üreten süreçler arasında bir köprü olarak tasarlanmıştır.

Sıvı-Sıvı Faz Ayrımı (LLPS) ve KAE Başlatılması

Yeni Bulgular

Son bulgular, KAE'nin başlatılmasının **sıvı-sıvı faz ayrımı (LLPS)** ilkesine dayanabileceğini ortaya koymaktadır.

Protein Kondensatı

Eps15 ve **Fcho1/2** gibi başlatıcı proteinlerin plazma zarının altında bir protein kondensatı oluşturduğu öne sürülmektedir.

İskele İşlevi

Bu dinamik, sıvı-benzeri yapı; AP2 ve klatrinin toplanması için bir iskele görevi görmektedir.

Mekanik Katkı

Damlacığın yüzey gerilimi gibi fiziksel özelliklerinin zarın ilk bükülme işine mekanik olarak katkıda bulunabileceği de gösterilmektedir.

KAE: İndirgenemez Karmaşıklığın Örneği

KAE'de görev alan sistemler aşağıda özetlenmiştir:

Yapısal Sistem
Klatrin kafesi

Tanıma Sistemi
AP2 ve CLASPs adaptörleri

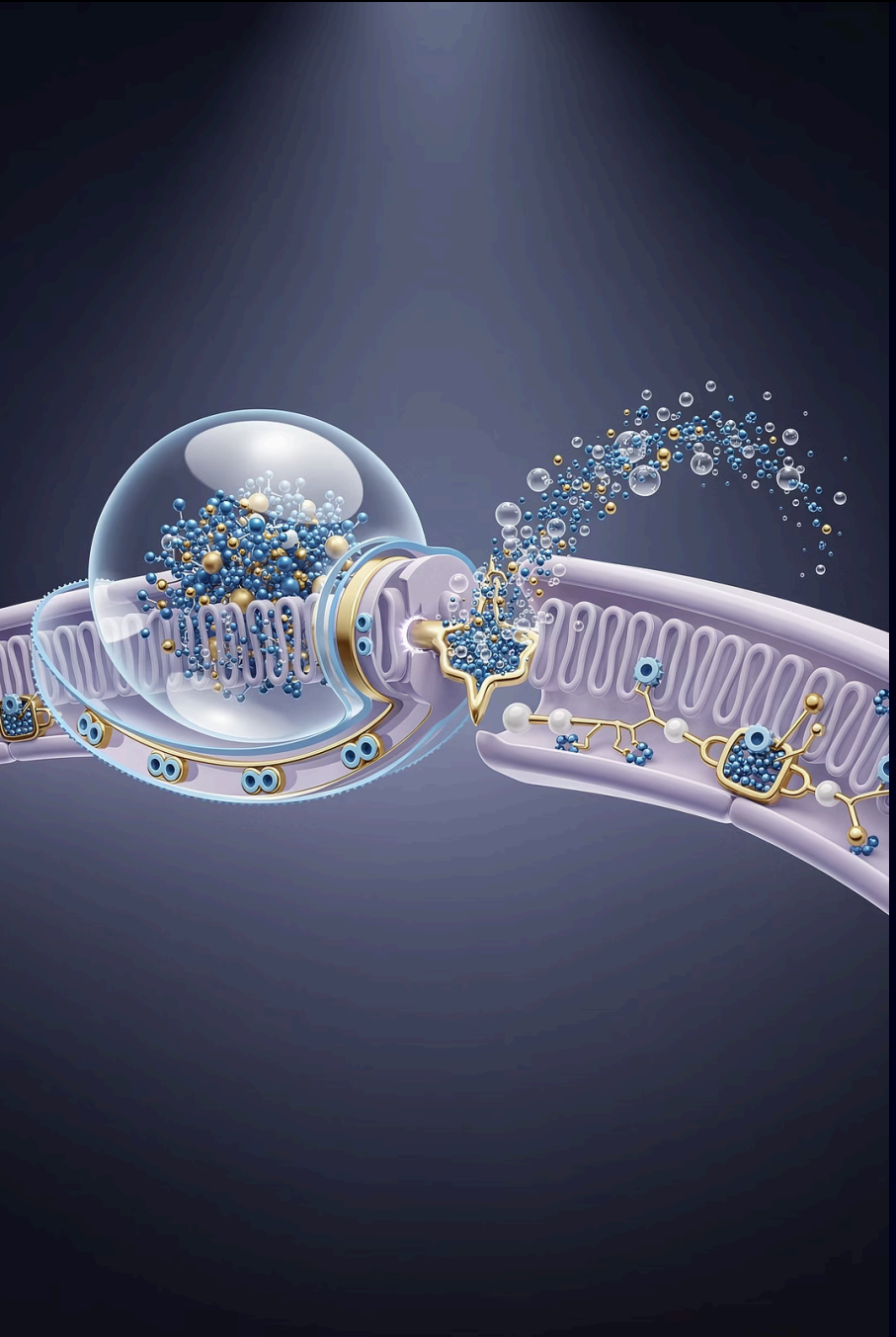
Mekanik-Kimyasal Sistem
Dinamin

Kuvvet Üretici Sistem
Aktin

Kimyasal Sinyalizasyon
Fosfoinositidler

Mekanik Algılama
BAR proteinleri

> Bu sistemlerden herhangi birinin işlevi engellendiğinde süreç sadece yavaşlamaz — belirli bir aşamada tamamen durur. Parçalar ancak bütün olarak anlamlı bir işlev ortaya koyabilmektedir.



Ekzositoz: Kontrollü Madde Salınımı

Ekzositoz, hücre içinde üretilen maddelerin veziküller içinde paketlenip plazma zarına taşınması ve vezikül zarının plazma zarıyla **füzyon** yoluyla birleşerek içeriğini dışarı boşaltmasıdır.

Örnekler

Hormonların kana salgılanması, nörotransmitterlerin sinaptik aralığa bırakılması, sindirim enzimlerinin salınması bu yolla gerçekleştirilmektedir.

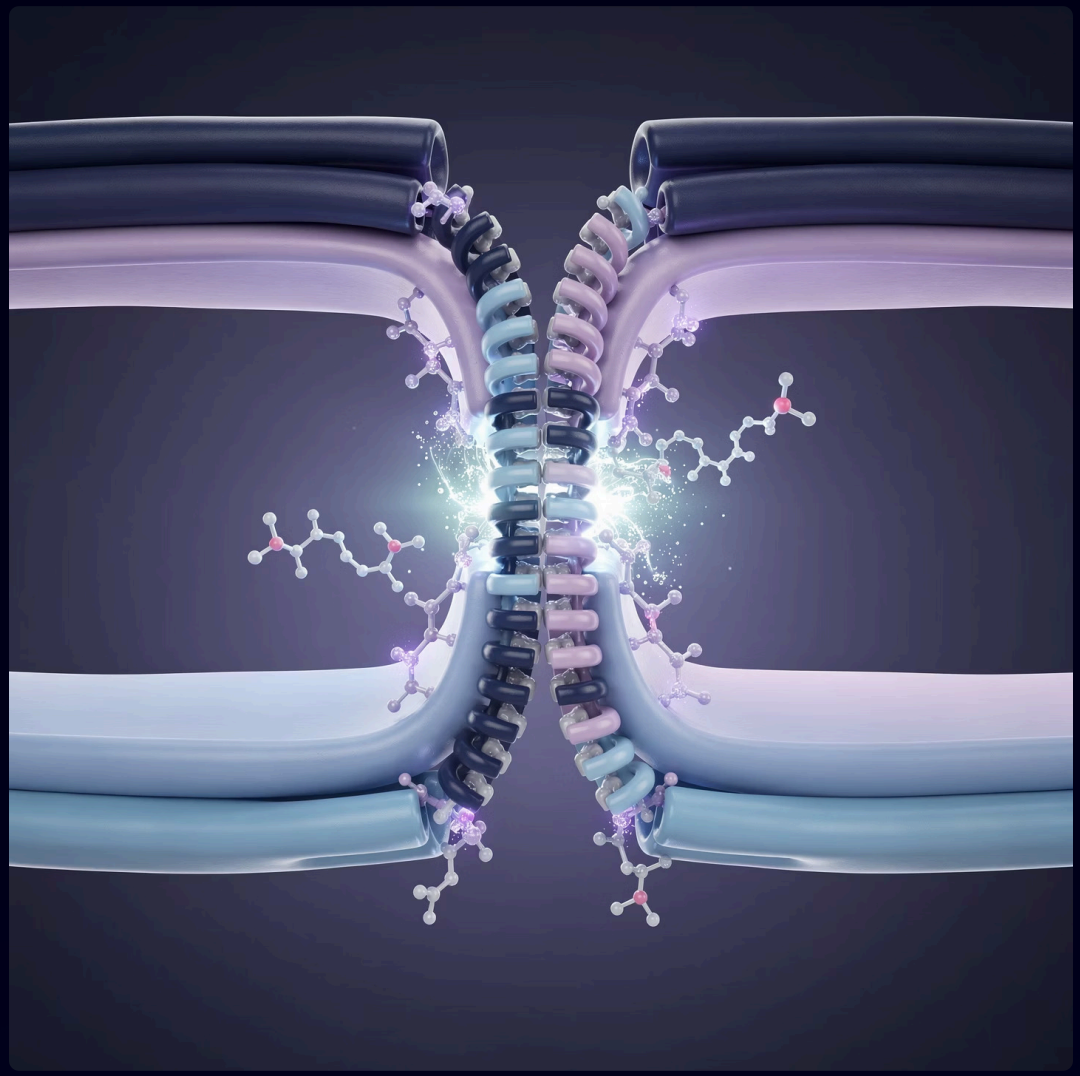
Zar Etkisi

Süreç plazma zarı yüzey alanını geçici olarak artırır.

Gereksinimler

ATP enerjisi ve özelleşmiş protein makineleri zorunludur.

SNARE Kompleksi: Zarların Birleştirilmesi



İki lipit çift tabakasını birleştirmek, aralarındaki güçlü itici su katmanları (hidrasyon kabuğu) nedeniyle enerjetik olarak son derece maliyetlidir. Bu enerji bariyerini aşmak için **SNARE** proteinleri tasarlanmıştır.

v-SNARE'ler

Örn. sinaptobrevin/VAMP: taşıyıcı vezikülün zarına yerleştirilmiştir.

t-SNARE'ler

Örn. sintaksin ve SNAP-25: hedef plazma zarına yerleştirilmiştir.

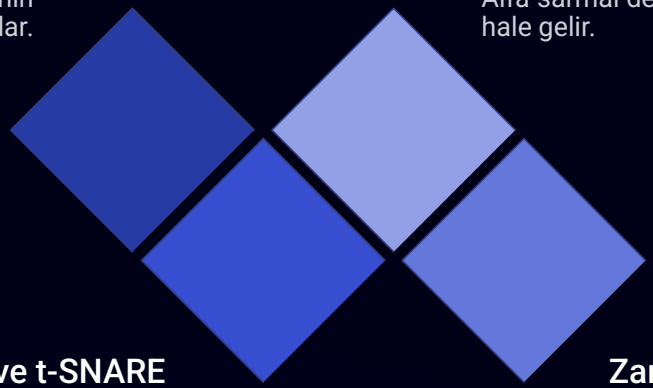
SNARE Kompleksinin İşleyişi

Fermuar Mekanizmasıyla Dolyma

İki SNARE çiftinin sarmalanması başlar.

Trans-SNARE Kompleksi Kurulumu

Alfa-sarmal demeti kararlı hale gelir.



v-SNARE ve t-SNARE Tanışması

Vezikül hedef zarı ile eşleşir.

Zarların Birleşmesi

Lipid katmanları birleşerek füzyon olur.

01

Trans-SNARE Kompleksi

Vezikül hedef zarına yaklaştığında v-SNARE ve t-SNARE'ler birbirini tanır ve "fermuar mekanizması" ile dolanmaya başlar. Dört adet alfa-sarmal yapıdan oluşan kararlı bir demet olan *trans*-SNARE kompleksi kurulur.

02

Enerji Açığa Çıkması

Bu kompleksin oluşumu sırasında önemli miktarda enerji açığa çıkar.

03

Zarların Birleşmesi

Bu enerji; zarlar arasındaki su moleküllerini uzaklaştırmak, zarları birbirine 1–2 nm yaklaştırmak ve lipit katmanlarının yeniden düzenlenerek birleşmesini katalize etmek için kullanılmaktadır.

Rab GTPaz'lar: Veziküllerin Adres Sistemi

Yönlendirme Sorunu

Hücre içindeki binlerce olası hedef arasından doğru olanı bulmak, güçlü bir yönlendirme sistemini zorunlu kılmaktadır. Bu görevi **Rab GTPaz'lar** üstlenir.

1 Özgün Etiketleme

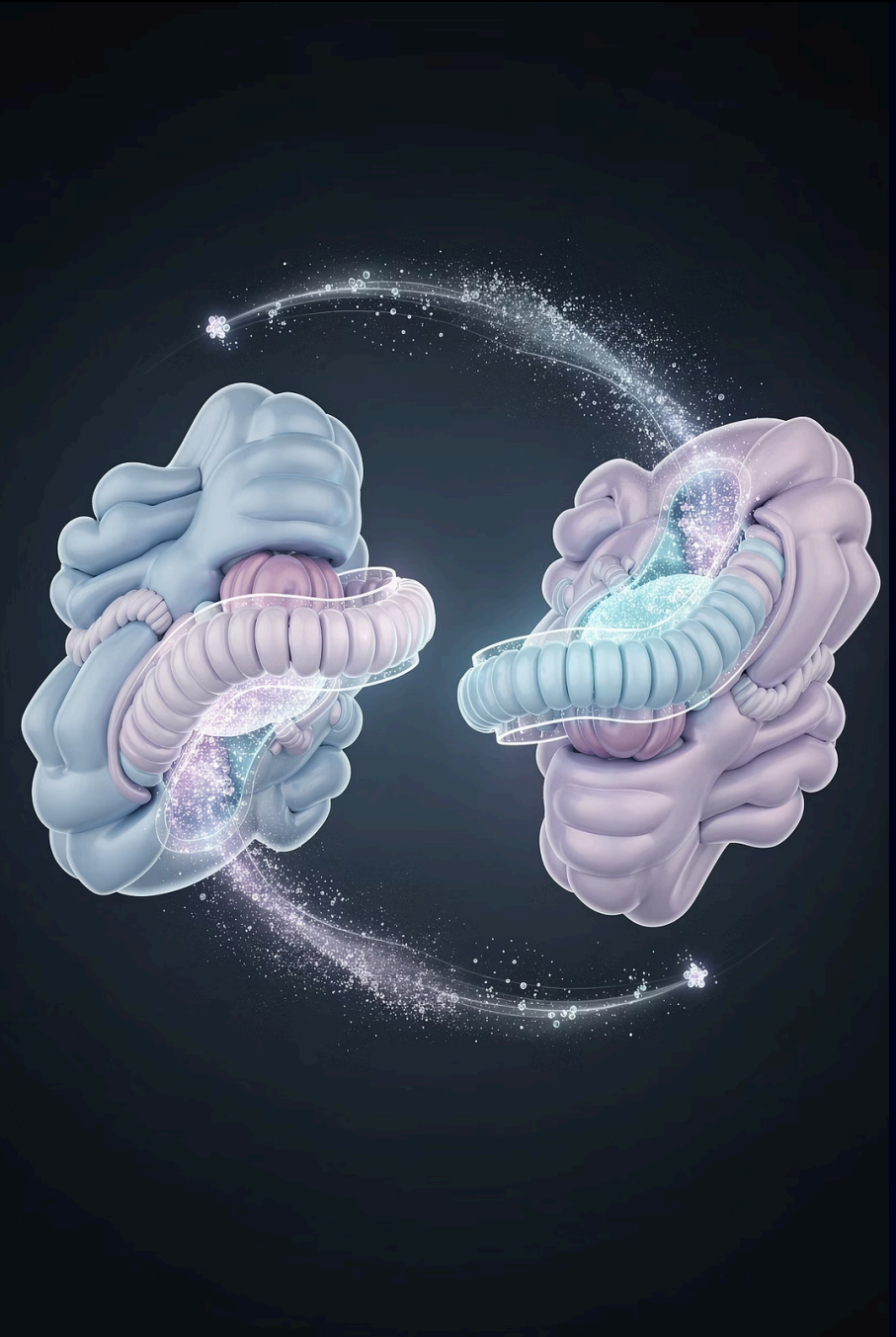
Her vezikül tipi, yüzeyinde kendine özgü Rab proteini(leri) taşıyacak biçimde tertip edilmiştir.

2 Hedef Tanıma

Aktif (GTP'ye bağlı) Rab proteini, hedef zardaki **tethering faktörleri** ile bağlanarak veziküle demirler.

3 Güvenlik Adımı

Bu ilk tanıma adımı, SNARE etkileşiminden önce gerçekleşmekte; böylece yanlış hedeflere füzyon engellenmiş olmaktadır.



SM Proteinleri (Munc18): Füzyonun Emniyet Sistemi

Munc18-1, SNARE füzyonunu hem engelleyen hem de doğru koşulda aktive eden çift işlevli bir denetleyici olarak tasarlanmıştır.

Emniyet Mandalı

Sintaksin-1'in "kapalı" konformasyonuna bağlanarak vaktinden önce SNARE kompleksi kurulmasını engellemektedir.

Aktivasyon Şablonu

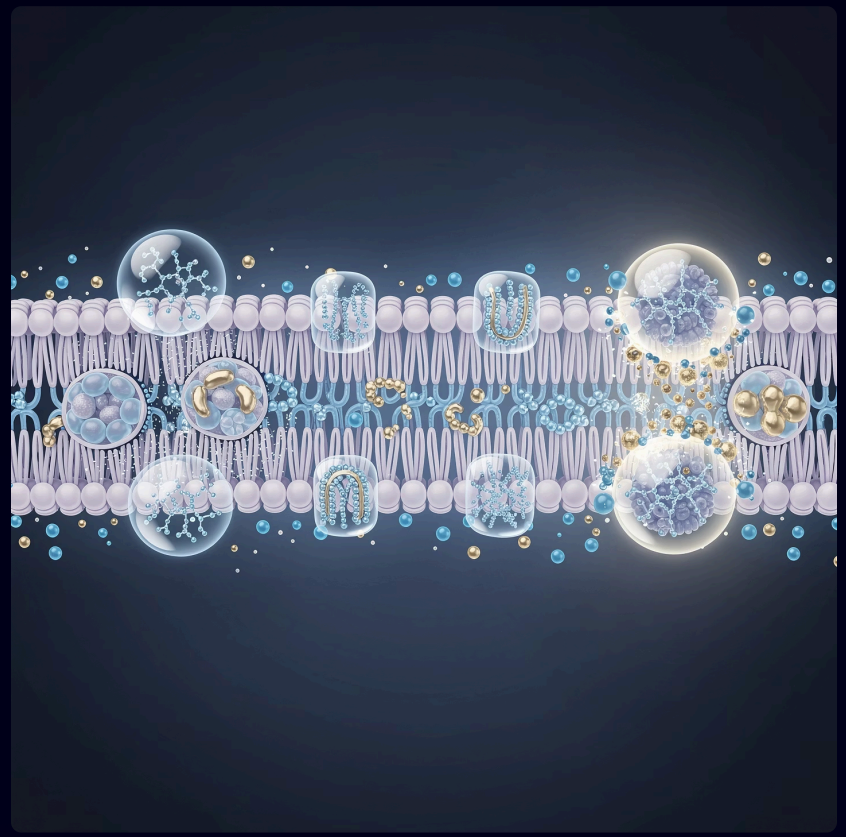
Füzyon sinyali geldiğinde ise sintaksinin "açık" konformasyona geçmesine yardımcı olur; doğru SNARE kompleksinin kurulması için bir şablon görevi görmektedir.

> Bu ikili rol, füzyonun yalnızca doğru sinyal varlığında ve doğru SNARE ortaklarıyla gerçekleşmesini sağlayan bir kalite kontrol mekanizmasıdır.

Anahtar Protein Aileleri: Özet

Protein	Süreç	Birincil İşlev
Klatrin	Endositoz	Kafes yapısı örülür; zar bükülmesine katkı sağlanır
AP2 Kompleksi	Endositoz	Kargo tanınır; klatrin zara yönlendirilir
Dinamin	Endositoz	GTP hidrolizi ile vezikül koparılır
Aktin	Endositoz	Mekanik kuvvet üretilir
SNARE Kompleksi	Ekzositoz	Enerji açığa çıkarılarak zarlar birleştirilir
Rab GTPaz'lar	Her ikisi	Veziküller doğru hedefe yönlendirilir
SM Proteinleri	Ekzositoz	SNARE kompleksinin doğru kurulması denetlenir
ESCRT Kompleksi	Endozomal	Endozomal veziküller oluşturulur

Endositoz ve Ekzositozun Koordinasyonu: Zar Homeostazisi



Plazma zarı yüzey alanı ve gerilimi, bu iki sürecin koordinasyonuyla dinamik bir denge içinde tutulmaktadır.

Telafi Mekanizması

Yoğun ekzositoz plazma zarını genişletirken, bunu telafi eden bir endositoz dalgası başlatılmaktadır.

Gerilim Denetimi

Zar gerilimi arttığında ekzositoz teşvik edilirken endositoz baskılanmakta; gerilim azaldığında ise endositoz oranları artmaktadır.

Sinaptik Geri Kazanım

Sinapslarda nörotransmitter salınımının ardından vezikül zarı ve proteinleri geri kazanılmaktadır — bu olmadan sinaps verimliliği sürdürülemez.

Nizam Analizi: Zamansal ve Mekânsal Hassasiyet

Bu sistemlerdeki düzen, kendini zamansal ve mekânsal hassasiyette açıkça ortaya koymaktadır.

1

Lipit Sinyali

$PI(4,5)P_2$ gibi lipit sinyallerinin ortaya çıkmasıyla belirli proteinler belirli konumlara çağrılmaktadır.

2

Kafes Montajı

Klatrin kafesinin montajı ve zarın bükülmesi birbiriyle bağımlı adımlar olarak gerçekleşmektedir.

3

Dinamin Halkası

Dinamin halkasının oluşumu ve vezikülün kopması sıralı bir zincir halinde ilerlemektedir.

4

Hatasız Koordinasyon

Onlarca farklı protein, mikrosaniyelik zaman dilimleri içinde, nanoskopik alanlarda hatasız biçimde bir araya gelip ayrışmaktadır.

Gaye Analizi: Enerjinin Amaca Yönelik Harcanması

ATP ve GTP bu süreçlerde yoğun biçimde tüketilmektedir; ancak bu enerjinin harcanma biçimi dikkat çekicidir.

Dinaminin GTP Hidrolizi

Sürecin geri döndürülemez biçimde tamamlandığı bir kontrol noktası olarak işlev görmektedir.

SM Proteinlerinin SNARE Denetimi

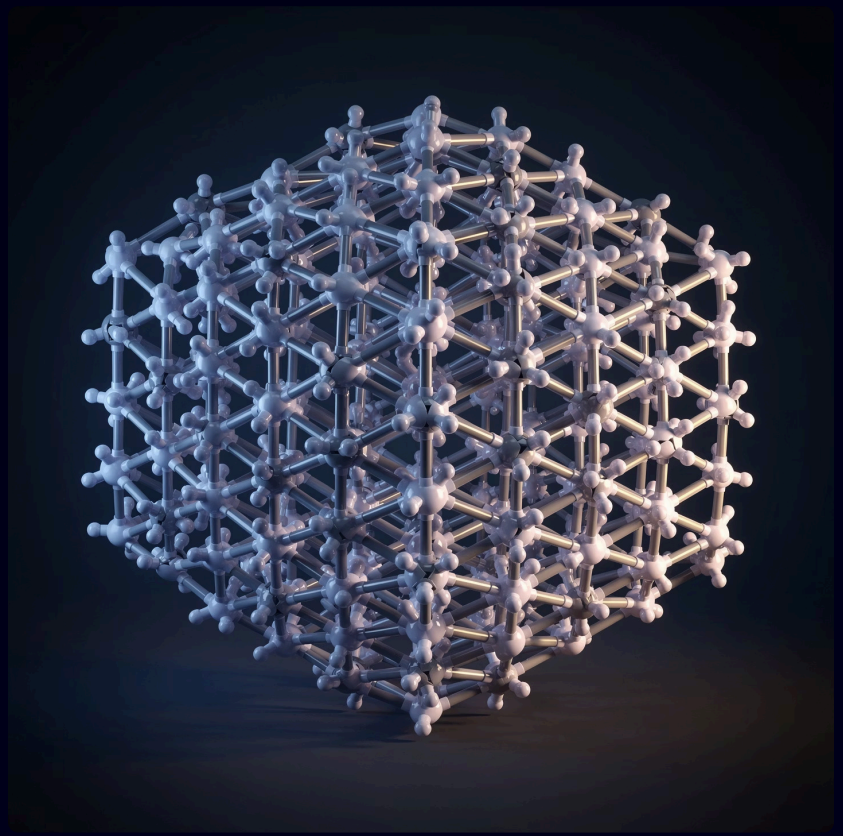
Hatalı füzyonları önlemeye yönelik kalite kontrol işlevi görmektedir.

Klatrin Kaplamasının Sökülmesi

Değerli proteinlerin geri dönüştürülerek sistemin sürdürülebilirliğini sağlamaya yöneliktir.

> Enerjinin her aşamada doğruluk, güvenlik ve verimlilik gibi üst düzey gayelere sarf edilmesi, bu sistemlerin belirli bir amaca hizmet etmek üzere tertip edildiğini düşündürmektedir.

Sanat Analizi: Form ve Fonksiyonun Uyumu



Bu sistemlerde görev alan proteinlerin yapıları, işlevleriyle mükemmel bir uyum içinde tertip edilmiştir.

Klatrin Triskelion Geometrisi

Esnek biçimde bir araya gelerek küresel kafes örmek için elverişli bir yapıdır.

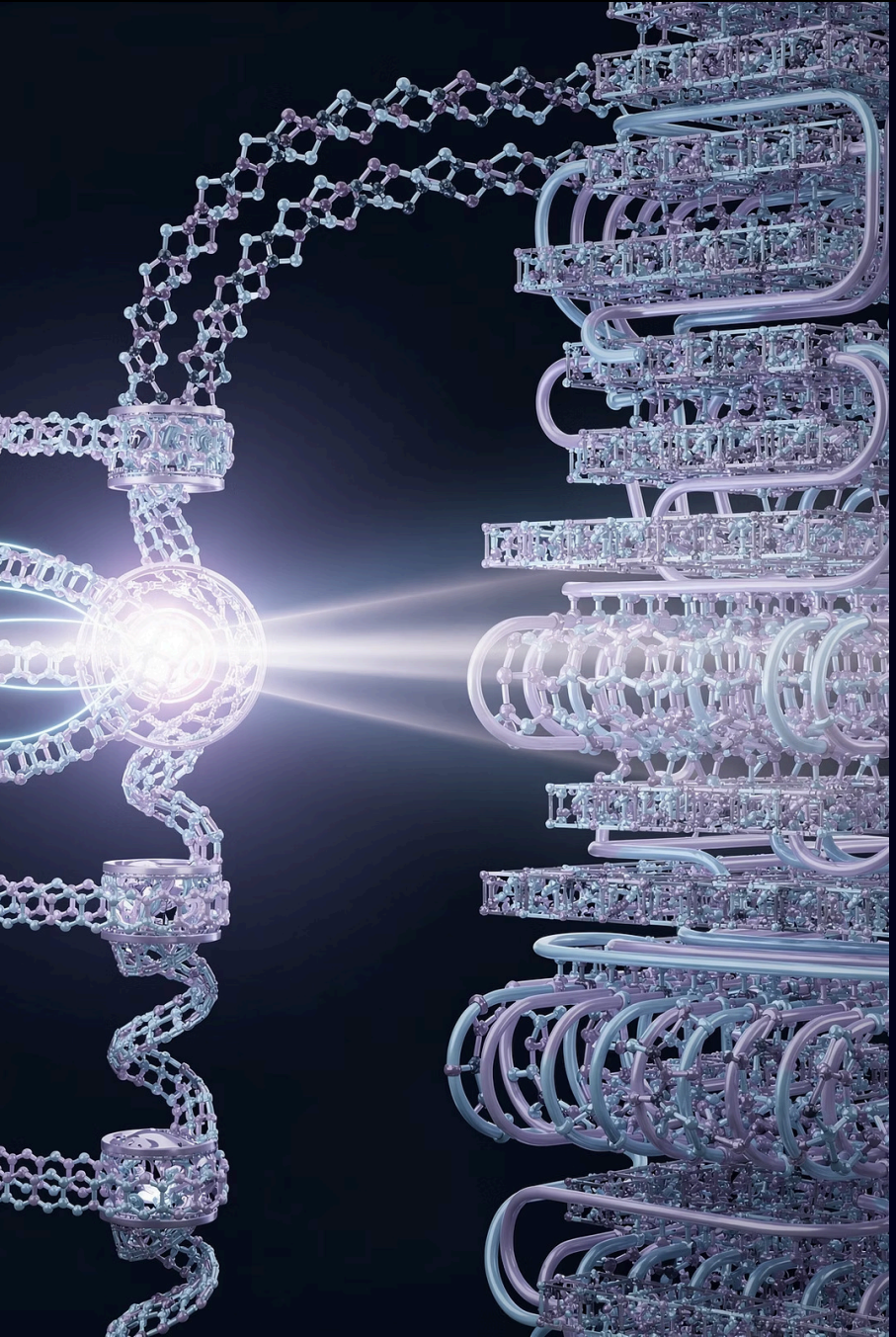
BAR Domainlerinin Muz Biçimi

Zar eğriliğini algılamak veya oluşturmak için ideal bir tasarımdır.

SNARE Proteinlerinin Sarmal Yapısı

Birbirine kenetlendiğinde muazzam mekanik kuvvet üreten bir sistem olarak işlev görmektedir.

Her bir protein, adeta belirli bir işi yapmak için özel olarak imal edilmiş bir alet gibidir.



İndirgemeci Dilin Sınırlılıkları

Bilimsel literatürde sık kullanılan "AP2 doğru kargoyu seçer" ya da "kanunlar zarın birleşmesini sağlar" gibi ifadeler, derin bir felsefi sorunu barındırmaktadır.

Fiil Atfı Sorunu

AP2'nin kargoya bağlanması bir "seçim" değil; proteinin üç boyutlu yapısı ile kargonun kimyasal yapısı arasındaki sterik ve elektrokimyasal uyumun bir sonucudur. Fiili, fiili işleyen cansız araca atfetmek, bir mektubun güzelliğini mürekkebe atfetmek gibi bir mantık hatasıdır.

Kanunların Sınırı

Fizik ve kimya kanunları işleyişin *nasıl* olduğunu tanımlar; bu işleyişi var eden failler değildir. Kanunlar sahnenin kurallarını belirtir, oyunun senaryosunu yazmaz.

Bilgi-Yoğun Sistem

Spontane zar füzyonu modellerinin biyolojik gerçekliği açıklamakta yetersiz kaldığı literatürde de kayıtlıdır; sistem, fiziksel potansiyellerin üzerine inşa edilmiş bilgi-yoğun bir kontrol mekanizmasıdır.

Hammadde ile Sanat Arasındaki Derin Uçurum

Hammadde

Bu sistemlerin hammaddesi; karbon, hidrojen, oksijen, azot gibi elementlerden oluşan amino asitler, lipitler ve iyonlardır.

Tek bir amino asit ya da fosfolipit molekülünün "kargo tanıma", "zar bükme" veya "kontrollü füzyon" kavramlarıyla hiçbir ilgisi yoktur.

Ortaya Çıkan Bütün

Oysa bu cansız bileşenlerden inşa edilen klatrin kaplı çukur, SNARE füzyon kompleksi ve Rab-GTPaz hedefleme sistemi, bileşenlerinde bulunmayan yepyeni ve üstün işlevler sergilemektedir.

> Cansız, akılsız atomlar, kendilerinde olmayan bir planı ve bilgiyi takip ederek, kendilerinden binlerce kat daha karmaşık, işlevsel ve amaçlı bir bütünü nasıl meydana getirmiştir? Bu sorunun cevabı, maddi bileşenlere indirgemede değil; ilim, irade ve kudretin varlığına açılan kapıdadır.

Koordinasyon Bilgisinin Kaynağı

Koordinasyon Bilgisi Nerede?

Bir SNARE proteinini kodlayan gen o proteini açıklar; ama o SNARE'in bir Rab GTPaz ve bir SM proteini ile senkronize işlemesini sağlayan "koordinasyon bilgisi" nerededir?

Boyutlar Arası Dönüşüm

Tek boyutlu genetik kodda yazılı bilgi, nasıl olur da üç boyutlu, mekanik ve bilgi-işlemsel işler yapabilen protein yapılarına dönüştürülmektedir?

İndirgenemez Organizasyon

Sistem bütününün organizasyonunda saklı olan bu bilgi, parçaların toplamına indirgenemez.

Genel Sentez

Bu derste ele alınan mekanizmalar bir bütün olarak değerlendirildiğinde ortaya çıkan tablo şudur:

Hücre Zarı

7.5–10 nm kalınlığıyla pasif bir bariyer değil; çok katmanlı işlevler için tertip edilmiş aktif bir kontrol merkezidir.

KAE Karmaşıklığı

En az altı bağımsız alt sistemin tek bir vezikül oluşturma hedefi etrafında kusursuz uyum içinde çalıştığı, indirgenemez derecede karmaşık bir süreçtir.

Ekzositoz Denetimi

SNARE, Rab ve SM proteinlerinin oluşturduğu üç katmanlı denetim, rastlantısallık yerine bilgi, düzenleme ve kontrol ilkeleri üzerine inşa edilmiş bir sisteme işaret etmektedir.

Derin Uçurum

Hammadde olan atomlar ile onlardan inşa edilen işlevsel bütünler arasındaki derin uçurum, bu organizasyonu bir ilim, irade ve kudretin eseri olarak okumayı akla getirmektedir.